



PCT/FR 03 / 01873

REC'D 01 SEP 2003

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

bis, rue de Saint Pétersbourg

300 Paris Cedex 08

téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

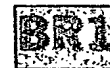
BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 V / 01CE01

Réservé à l'INPI		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE
EMISE DES PIÈCES DATE	18 JUIN 2002	
LEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	0207470	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	18 JUIN 2002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 239915-D20427-PA		

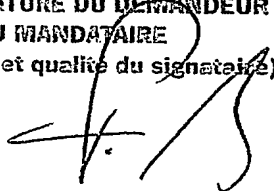

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>		
Demande de brevet initiale	N°	Date	
ou demande de certificat d'utilité initiale	N°	Date	
Transformation d'une demande de brevet européen	<input type="checkbox"/>		
Demande de brevet initiale	N°	Date	

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)
NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-4-HALOGENO-4-[(HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL-METHANONE, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MÉDICAMENTS.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation	N°
	Date	
	Pays ou organisation	N°
	Date	
	Pays ou organisation	N°
	Date	
	<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		PIERRE FABRE MEDICAMENT
Prénoms		
Forme juridique		SOCIÉTÉ ANONYME
N° SIREN		326118502
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
	Code postal et ville	
	Pays	FRANCE
Nationalité	Française	N° de télécopie (facultatif)
N° de téléphone (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 18 JUIN 2002 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0207470		Réservé à l'INPI	CB 540 V, 010601
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		239915 FA	
6 MANDATAIRE (s) (à l'INPI) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 01 44 29 35 00 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG _____	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

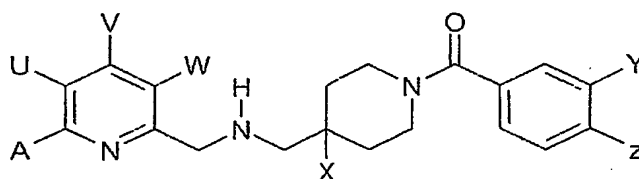
Les agonistes 5-HT_{1A} peuvent être utile pour le traitement de certains désordres du système nerveux central (*CNS Drugs* 1998, 10(5), 343-353). Bien qu'un très grand nombre de composés aient été revendiqués comme ayant des propriétés agonistes au niveau des récepteurs du sous-type 5-HT_{1A}, deux seulement sont disponibles cliniquement (i.e., la bupirone : Europe et Etats-Unis et la tandospirone : Japon). Ces deux composés appartiennent, toutefois, à la même famille chimique (i.e., arylpipérazine) et présentent des profils pharmacologiques relativement similaires.

Le contraste entre le nombre de candidats et le nombre de composés disponibles cliniquement illustre, entre autres, les limites de la caractérisation pharmacologique des agonistes 5-HT_{1A} au moyen des critères tels que l'affinité, la sélectivité et des critères pharmacodynamiques classiques. L'efficacité des ligands au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} n'est, par contre, que rarement rapportée. Or, il apparaît de plus en plus clairement que l'activité intrinsèque d'un ligand donc son efficacité au niveau des récepteurs 5-HT_{1A}, détermine non seulement son domaine d'activité thérapeutique dans le champ des indications 5-HT_{1A} potentielles mais encore son niveau d'activité dans une indication thérapeutique donnée (*Eur. J. Pharmacol.* 2001, 420, 103-112). Si, en théorie, l'activité intrinsèque (et donc l'efficacité) d'un ligand 5-HT_{1A} constitue un paramètre essentiel, en pratique, sa mesure reste dépendante des conditions expérimentales utilisées. Cette situation a, néanmoins, été mise à profit et est à la base du développement de systèmes dans lesquels l'efficacité relative des ligands 5-HT_{1A} peut être évaluée avec un pouvoir de résolution accru dans certaines régions du spectre d'activité intrinsèque (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292(2), 684-91 ; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 356, 551-61). L'utilisation desdits systèmes met en évidence deux éléments importants : l'étendue du domaine d'efficacité inexploré entre antagoniste et agoniste complet est vaste ; très peu de ligands possèdent une efficacité supérieure à celle de la 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-di-n-propylaminotétraline) et ce malgré la profusion de ligands revendiqués comme 5-HT_{1A} agonistes. Il est remarquable, par exemple, que la 8-OH-DPAT, considérée comme l'agoniste 5-HT_{1A} de référence, soit dotée d'une efficacité médiocre comparée à celle de la sérotonine.

Compte tenu du potentiel thérapeutique important des composés dotés d'une activité agoniste pour les récepteurs 5-HT_{1A} et de l'absence de ligands dont l'efficacité se rapproche de celle de la sérotonine, la découverte de structures nouvelles possédant des propriétés agoniste 5-HT_{1A} supérieures à celle des ligands connus est fortement

souhaitable. La demanderesse a découvert que plusieurs composés dérivés d'aryl-{4-halogéno-4-[(hétéroaryl-méthylamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone interagissent sélectivement avec les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} au niveau desquels ils se comportent comme des agonistes efficaces. En tant que tel, les composés de l'invention sont donc potentiellement utiles pour le traitement des désordres sensibles à une régulation sérotoninergique contrôlée par les récepteurs 5-HT_{1A}. La liste des troubles, désordres et pathologies considérées comme sensibles à une telle régulations est longue, nous limitons toutefois le champ d'application de la présente invention au traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substances et de la douleur.

L'état de la technique le plus proche est représenté par des composés du type pyridin-2-yl-méthylamine (WO 98/22459) répondant à la formule suivante :



dans laquelle :

A représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;

U représente, entre autres, un radical méthyle ;

V représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;

W représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;

X représente, entre autres, un atome de fluor ;

Y représente, entre autres, un atome de chlore ;

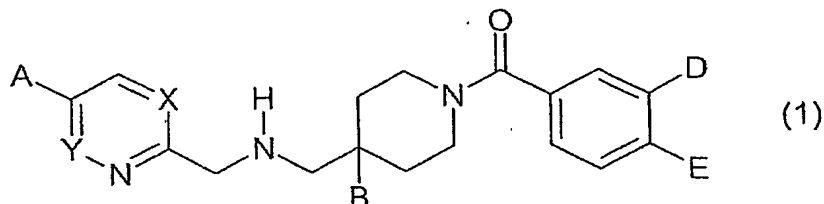
Z représente, entre autres, un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

Les composés en question sont revendiqués comme étant des agonistes 5-HT_{1A} sélectifs, utiles comme antidépresseurs ou analgésiques.

Les composés revendiquée dans le brevet WO 98/22459 et les composés de la présente invention se différencient donc par la nature de leur hétérocycle azoté et/ou la nature des substituants portés par ce dernier et/ou par la nature de l'atome d'halogène en position 4 du cycle pipéridinique et/ou la nature des substituants portés par le groupe aryl. Les composés de l'invention comme ceux revendiqués dans le brevet WO 98/22459 possèdent une forte affinité et sont sélectifs pour les récepteurs 5-HT_{1A} (vis à vis, en particulier, des récepteurs dopaminergique du sous-type D₂). Cependant, de manière tout à fait surprenante, les modifications structurales introduites au niveau des composés de l'invention leur confèrent

une efficacité généralement supérieure à celles des composés décrits dans WO 98/22459. Ainsi, à affinité et sélectivité quasi-équivalente, nous montrons, in vitro, que la capacité de plusieurs composés de l'invention à activer un complexe protéique effecteur est supérieure à celle du (3-chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-méthyl-pyridin-2-yl)méthyl]-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (composé I-66), l'agoniste le plus efficace décrit dans le brevet WO 98/22459. L'intérêt majeur des composés de l'invention réside donc dans leur capacité particulière et, à ce jour inégalée, à activer les récepteurs du sous-type 5-HT_{1A}; cette propriété est avantageuse car elle ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles en clinique humaine dans des domaines pour lesquels il existe un besoin thérapeutique important et pour lesquels les agonistes 5-HT_{1A} disponibles cliniquement ne sont pas efficaces, tels que, par exemple, le traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substances ou de la douleur.

Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet les nouveaux dérivés aryl-{4-halogéno-4-[(hétéroaryl-méthylamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone qui, sous forme de base, répondent à la formule générale (1) :



dans laquelle :

X représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

Y représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

A représente un radical méthyle (CH₃), fluorométhyle (CH₂F), cyano (CN), hydroxyle (OH), méthoxyle (OCH₃), un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors, B représente nécessairement un atome de chlore ;

B représente un atome de chlore ou un atome de fluor ;

D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano (C≡N) ou un groupe trifluorométhyle (CF₃) ;

E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères.

L'invention vise en particulier les composés de formule générale (1) dans laquelle :

5 B et E représentent chacun un atome de fluor ;

D représente un atome de chlore.

Les dérivés de formule générale (1) peuvent être obtenus par le procédé décrit dans le schéma A.

Schéma A

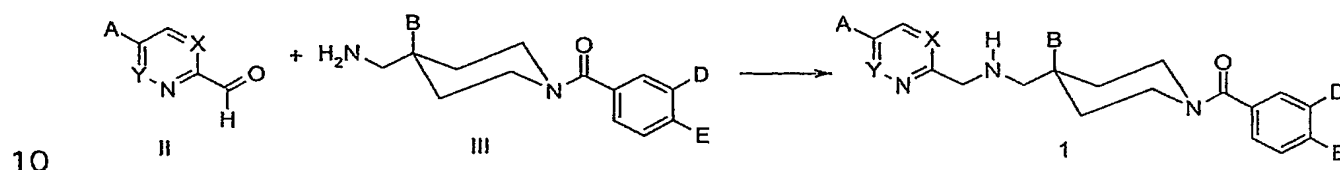


Schéma A

Les composés de formule (1) peuvent être préparés par une réaction d'amination réductrice entre l'aldéhyde de formule (II) et l'amine primaire de formule (III) selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet WO 98/22459. Les composés de formule (1) sont purifiés suivant une ou plusieurs méthodes choisies parmi la cristallisation et/ou les techniques chromatographiques en phase liquide. Ils peuvent être, ensuite, si on le désire, salifiés au moyen d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

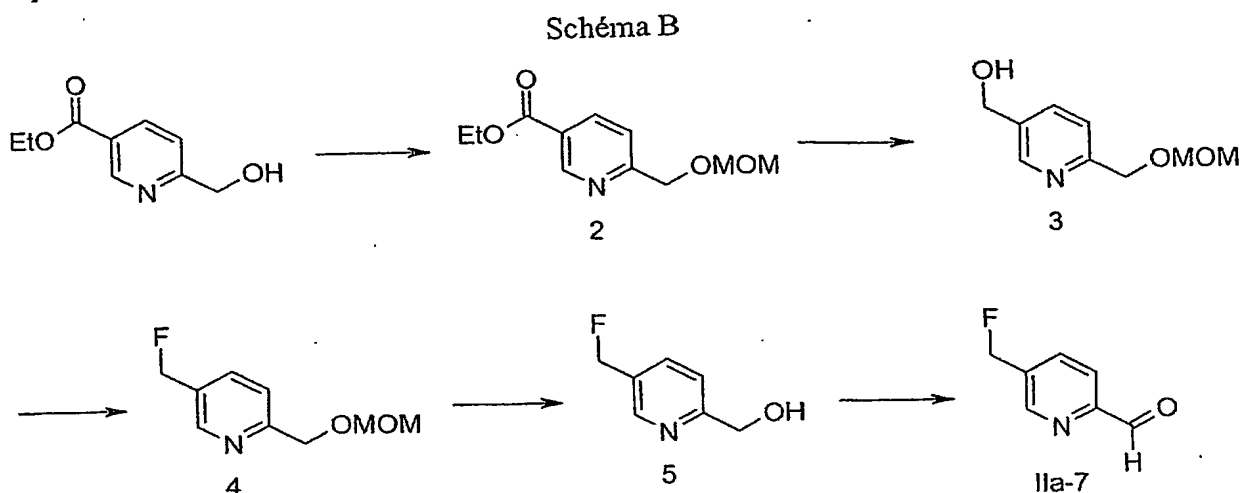
20 La préparation des aldéhydes de formule (II) dépend de la nature des groupes X, Y et A. La préparation des aldéhydes (IIa-1-6) dans lesquels X et Y sont, ensemble, un groupe CH et A représente un groupe CH₃, CN, OCH₃, OPMB (l'abréviation 'PMB' signifie p-methoxybenzyl), un atome de chlore ou un atome de fluor, est décrite dans la littérature. Ainsi, l'aldéhyde (IIa-1) dans lequel A est un groupe CH₃ peut être préparé selon la méthode décrite dans *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 1977, 310(2), 128-36.

25 L'aldéhyde (IIa-2) dans lequel A est un groupe CN peut être préparé selon WO 98/16526.

Les aldéhydes (IIa-3) et (IIa-4) dans lequel A est un groupe OCH₃ ou OPMB respectivement, peuvent être préparés selon *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 1047-51.

30 Les aldéhydes (IIa-5) et (IIa-6) dans lequel A est un atome de chlore ou un atome de fluor respectivement, peuvent être préparés selon *J. Med. Chem.* 1970, 13(6), 1124-30.

L'aldéhyde (IIa-7) dans lequel A est un groupe CH_2F est, quand à lui, préparé selon le procédé décrit dans le schéma B.



5

Schéma B

La préparation de l'aldéhyde (IIa-7) utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide 6-hydroxyméthylnicotinique (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6(24), 3025-28). La fonction alcool primaire est protégé sous forme d'éther de méthoxyméthyle puis la fonction ester du composé de formule (2) réduite au moyen d'hydru de lithium aluminium pour donner l'alcool de formule (3). L'atome de fluor est introduit à partir de la fonction hydroxyle au moyen de morpholino-trifluorosulfure en présence du complexe HF-pyridine dans le dichlorométhane à basse température. Le clivage de la fonction ether méthoxyméthyle du composé de formule (4), effectué en milieu acide, conduit à l'alcool de formule (5) qui est ensuite oxydé en l'aldéhyde désiré (IIa-7) au moyen de dioxyde de manganèse (MnO_2) selon une méthode analogue à celle décrite dans WO 98/22459.

La préparation de l'aldéhyde (IIb) dans lesquels X est un atome d'azote, Y est un groupe CH et A représente un groupe CH_3 est décrite dans le brevet US 4,923,989.

L'aldéhyde (IIc) dans lesquels X est un groupe CH, Y est un atome d'azote et A représente un groupe CH_3 peut être préparé à partir de la 6-méthyl-pyridazine-3-carbonitrile (*Heterocycles* 1986, 24(3), 793-7) par réduction de la fonction cyano au moyen d'hydru de diisobutylaluminium dans le tétrahydrofurane à basse température selon une méthode classique bien connue du chimiste organicien.

La préparation des amines primaires de formule (IIIa) dans laquelle B est un atome de fluor, D et E ont la même signification que précédemment, est effectuée selon une méthode analogue à celle décrite dans WO 98/22459 et *J. Med. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60.

5 Les amines primaires de formule (IIIb) dans laquelle B est un atome de chlore, D et E ont la même signification que précédemment, sont préparées selon une méthode similaire à celle des amines primaires de formule (IIIa), *J. Med. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60 et WO 98/22459. Cependant, l'étape d'ouverture du spiro-époxyde est effectuée au
10 moyen d'une solution d'acide chlorhydrique (4M) dans le dioxane et non par le complexe acide fluorhydrique-pyridine comme dans la synthèse des amines du type (IIIa). Les acides benzoïques utilisés comme produits de départ dans la préparation des dit spiro-époxydes sont disponibles commercialement ; excepté l'acide 3-cyano-4-fluoro-benzoïque qui peut être préparé selon la méthode décrite dans *Tetrahedron Lett.* 1997, 38(18), 3131-34.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre
15 de principe actif au moins un des dérivés de formule générale (1) ou un de ses sels ou hydrates de ses sels en combinaison avec un ou plusieurs supports inertes ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être, à titre d'exemple, des compositions administrables par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale.
20 A titre d'exemple de compositions administrables par voie orale on peut citer les comprimés, les gélules, les granules, les poudres et les solutions ou suspensions orales.

Les formulations appropriées pour la forme d'administration choisie sont connues et décrites, par exemple dans : Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^{ième} édition, 1995, Mack Publishing Company.

25 La dose efficace d'un composé de l'invention varie en fonction de nombreux paramètres tels que, par exemple, la voie d'administration choisie, le poids, l'âge, le sexe, l'état d'avancement de la pathologie à traiter et la sensibilité de l'individu à traiter. En conséquence, la posologie optimale devra être déterminée par le spécialiste en la matière en fonction des paramètres qu'il juge pertinents. Bien que les doses efficaces d'un
30 composé de l'invention puissent varier dans de larges proportions, les doses journalières pourraient s'échelonner entre 0,01 mg et 100 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter. Une dose journalière d'un composé de l'invention comprise entre 0,05 mg et 50 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter étant, toutefois, préférée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utiles dans le traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substance et de la douleur.

Exemples

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

5 Dans les exemples ci-après :

- (i) l'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) et par conséquent les temps de réaction ne sont mentionnés qu'à titre indicatif ;
- (ii) des formes cristallines différentes peuvent donner des points de fusion différents, les points de fusion rapportés dans la présente demande sont ceux des produits
10 préparés selon la méthode décrite et ne sont pas corrigés ;
- (iii) la structure des produits obtenus selon l'invention est confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'analyse centésimale, la pureté des produits finaux est vérifiée par CCM ;
- (iv) les spectres RMN sont enregistrés dans le solvant indiqué. Les déplacements
15 chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane. La multiplicité des signaux est indiquée par : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ; l, large ;
- (v) les différents symboles des unités ont leur signification habituelle : μ g (microgramme) ; mg (milligramme) ; g (gramme) ; ml (millilitre) ; °C (degré
20 Celsius) ; mmole (millimole) ; nmole (nanomole) ; cm (centimètre) ; nm (nanomètre) ; min (minute) ; les pressions sont données en millibars (mb) ;
- (vi) les abréviations ont la signification suivante : F (point de fusion) ; Eb (point d'ébullition) ; par "température ambiante" on entend une température comprise entre 20°C et 25°C.

25 Préparation de l'intermédiaire (IIa-7)

Etape 1 : Ester éthylique de l'acide 6-méthoxyméthoxyméthyl-nicotinique (2)

Dans une suspension d'hydruure de sodium (8 g, $1,98 \cdot 10^{-1}$ moles) dans du DMF (250 ml) refroidie à -15°C et maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte l'ester éthylique de l'acide 6-hydroxyméthyl-nicotinique (30 g, $1,65 \cdot 10^{-1}$ moles) et le
30 mélange est agité 10 min puis refroidi à -23°C. On additionne alors goutte à goutte le chlorométhylméthyléther, le mélange est agité pendant 5 minutes après la fin de l'addition puis versé dans 600 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 glacée. Le mélange est extrait à l'éther de pétrole, les phases organiques combinées sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité,

puis à l'eau salée et séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration, le solvant est évaporé sous vide et le résidu distillé (P : $4.2 \cdot 10^{-2}$ mb; Eb : 120-130 °C). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile jaune (21 g) qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

Etape 2 : (6-Méthoxyméthoxyméthyl-pyridin-3-yl)-méthanol (3)

5 Dans une suspension d'hydruure de lithium aluminium (9 g, $2.18 \cdot 10^{-1}$ moles) dans du tétrahydrofurane (200 ml) refroidie à -80°C et maintenue sous atmosphère inerte est ajouté goutte à goutte le composé (2) dissous dans du tétrahydrofurane (100 ml). Le mélange réactionnel est agité à -80°C pendant 30 min après la fin de l'addition. On ajoute H_2O (18 ml), NaOH à 10% dans l'eau (23 ml), THF (200 ml) puis H_2O (53 ml). La température est
10 alors ramenée à la température ambiante puis on ajoute à la suspension de l'acétate d'ammonium (20 g, $2.6 \cdot 10^{-1}$ moles). Après 15 minutes, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le filtrat concentré sous-vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane, décanté et la phase organique séchée sur Na_2SO_4 . Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par filtration sur silice (éluent : CH_2Cl_2 / méthanol, 96 : 4). Le
15 produit obtenu (14.2 g) est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Etape 3 : 5-Fluorométhyl-2-méthoxyméthoxyméthyl-pyridine (4)

Dans une solution de morpholino-sulfurtrifluoride (2 ml, $1.63 \cdot 10^{-2}$ moles) dans du dichlorométhane (32 ml) refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère inerte, on additionne une solution du complexe HF-pyridine à 70% (0.3 ml) puis goutte à goutte 1 g
20 (5.4 mmoles) du composé (3) en solution dans du CH_2Cl_2 (10 ml). Le mélange est agité 2 heures à -78°C puis versé dans une solution saturée de NaHCO_3 (75 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques combinées sont lavées à l'eau salée, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est distillé boule à boule (P : $4.7 \cdot 10^{-2}$ mb, Eb : 110-130 °C). Le composé du titre est isolé sous forme d'une huile
25 incolore (0.3 g) utilisée directement dans l'étape suivante.

Etape 4 : (5-Fluorométhyl-pyridine-2-yl)-méthanol (5).

Dans une solution d'acide chlorhydrique (4.2 N) dans l'éthanol (5.5 ml) refroidie à 0°C on additionne goutte à goutte 0.45 g de composé (4) en solution dans l'éthanol. A la fin de l'addition, la température du mélange est ramenée à la température ambiante et
30 l'agitation poursuivie pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous-vide et le résidu obtenu lavé à l'éther d'isopropyle. La phase éther est éliminée et le résidu repris dans une solution CH_2Cl_2 / méthanol (75 : 25) puis agité sur Na_2CO_3 (1.2 g). Le mélange

est filtré et le filtrat évaporé pour donner une huile incolore (0.3 g) qui est utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

Etape 5 : 5-Fluorométhyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-7)

Dans une solution de (0.3 g) de composé (5) dans le chloroforme (5 ml) à
5 température ambiante on ajoute en une fraction (1.4 g) de dioxyde de manganèse. La suspension est agitée vigoureusement pendant 7 heures puis diluée avec du chloroforme et filtrée sur célite. Le filtrat est concentré sous vide et l'huile jaune obtenue (0.25 g) est utilisée en l'état dans l'étape suivante d'amination réductrice.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 5.53 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.79 (s, 1H); 10.09 (s, 1H).

10

Exemple 1 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-hydroxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-1)

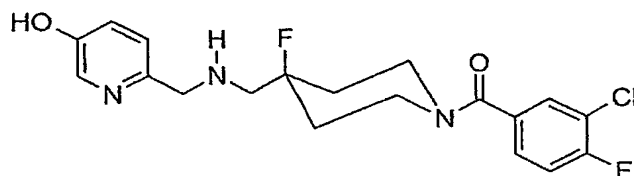
Etape 1 : préparation du (4-[(5-Benzyloxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-4-fluoro-pipéridin-1-yl)- (3-chloro-4-fluoro-phényl)-méthanone (1-1a)

Dans une solution de 2 g (8.22 mmoles) de l'aldéhyde (IIa-4) dans 60 ml de
15 dichloro-1,2-éthane on ajoute 2.42 g (8.38 mmoles) de (4-aminométhyl)-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-chloro-4-fluorophényl)-méthanone (IIIa-1). Une fois le mélange homogène, on ajoute 5 g de tamis moléculaire 4 Å et le mélange est agité pendant 30 min. On additionne ensuite par fractions, 2.1 g de triacétoxy borohydrure de sodium (9.86
20 mmoles) et l'agitation est poursuivie pendant 2 heures à température ambiante. On additionne 10 ml de méthanol puis on filtre le mélange réactionnel. Le filtrat est concentré sous vide, l'huile obtenue est reprise dans du dichlorométhane, lavée à l'eau puis à l'eau salée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / CH_3OH 98 : 2). Le produit du titre
25 est obtenu sous la forme d'une huile incolore (3 g).

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.62-1.91 (m, 4 H); 2.33 (s, 1H); 2.67 (d, 2H); 3.05-3.39 (m, 3H); 3.75 (s, 5H); 4.25 (s, 1H); 5.07 (s, 2H); 6.94 (d, 2H); 7.32-7.51 (m, 6H); 7.66 (d, 1H); 8.24 (s, 1H).

30

Etape 2 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-hydroxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-1)



Dans une solution de 3 g (5.8 mmoles) du composé (1-1a) dans du dichlorométhane
 5 (50 ml) refroidi à 0°C et maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute 4.5 ml d'acide trifluoroacétique (58 mmoles). Après retour à la température ambiante, le mélange est agité pendant 2 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans l'éther éthylique et le précipité formé filtré et lavé à l'éther éthylique. Le précipité est ensuite dissous dans de l'acétate d'éthyle et la solution extraite par une solution saturée de NaHCO₃. La phase
 10 organique est lavée à l'eau salée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner 2.2 g d'une huile jaune pâle.

¹HRMN (DMSO-d₆) δ : 1.66-1.98 (m, 4H); 2.22 (s, 1H); 2.67 (d, 2H); 3.15-3.50 (m, 3H); 3.71 (s, 2H); 4.20 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.66 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 9.69 (s, 1H).

15 Fumarate du composé du titre :

F : 225-227 °C

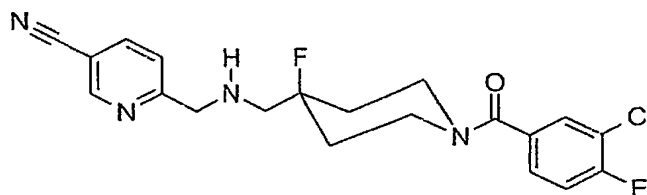
C₂₃H₂₄ClF₂N₃O₆ : 511.91

Calculé % : C 53.97; H 4.73; N 8.21

Trouvé % : C 53.73 ; H 4.97 ; N 8.01

20 ¹HRMN (DMSO-d₆) δ : 1.66 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.74 (d, 2H); 3.05 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.76 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 6.60 (s, 2H); 7.13 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.66 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H).

Exemple 2 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-cyano-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-2)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-formylnicotinonitrile (IIa-2) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 170-172 °C

5 $C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_5$: 520.93

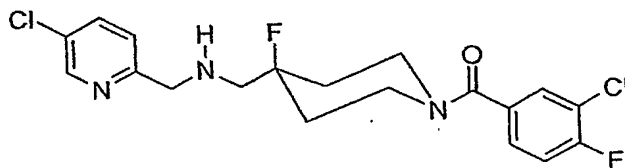
Calculé % : C 55.34; H 4.45; N 10.76

Trouvé % : C 55.32 ; H 4.50 ; N 10.73

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.73 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.94 (s, 2H); 4.26 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.47 (m, 2H);

10 7.67 (m, 2H); 8.27 (dd, 1H); 8.94 (s, 1H).

Exemple 3 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-chloro-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-3)



15 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-chloro-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-5) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 160-162 °C

20 $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O_4$: 530.35

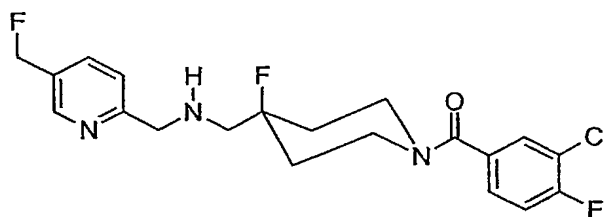
Calculé % : C 52.09; H 4.37; N 7.92

Trouvé % : C 51.89 ; H 4.41 ; N 7.84

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.78 (m, 1H); 2.72 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.85 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.44 (m, 1H);

25 7.49 (t, 2H); 7.66 (dd, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.54 (d, 1H).

Exemple 4 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-fluorométhyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-piperidin-1-yl)-méthanone (1-4)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-fluorométhyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-7) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 157-159 °C

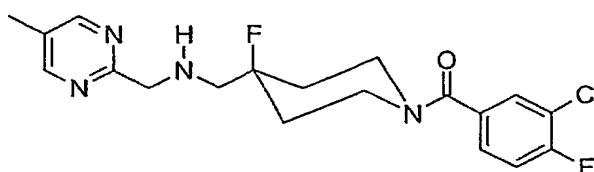
$C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_5$: 527.92

Calculé % : C 54.60; H 4.77; N 7.96

Trouvé % : C 54.42 ; H 4.65 ; N 7.75

$^1\text{HRMN}$ (DMSO $_d$) δ : 1.67 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.75 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 5.46 (d, 2H; J = 48 Hz); 6.61 (s, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.57 (s, 1H).

Exemple 5 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-piperidin-1-yl)-méthanone (1-5)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyrimidine-2-carbaldéhyde (IIb) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 105 °C (décomposition)

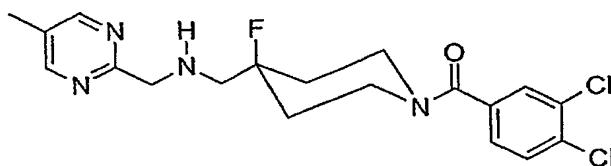
$C_{23}H_{25}ClF_2N_4O_5$: 510.93

Calculé % : C 53.39; H 4.85; N 10.38

Trouvé % : C 53.20; H 5.11; N 10.52

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.67-1.91 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 2.60 (d, 2H); 3.10-3.40 (m, 3H); 3.92 (s, 2H); 4.24 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 8.62 (s, 2H).

Exemple 6 : préparation du (3,4-Dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-
5 pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-6)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1
l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyrimidine-2-carbaldéhyde (IIb) et l'amine primaire
(IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-dichloro-phényl)-méthanone
10 (IIIa-2) on obtient le composé du titre.

Hemi-fumarate du composé du titre :

F : 161 °C

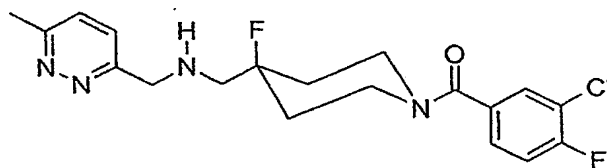
$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$: 469.35

Calculé % : C 53.74; H 4.94; N 11.94

15 Trouvé % : C 53.54; H 4.95; N 12.06

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65-1.98 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.80 (d, 2H); 3.07-3.51 (m, 3H); 3.89 (s, 2H); 4.24 (s, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.62 (s, 2H).

20 Exemple 7 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-7)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1
l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-méthyl-pyridazine-3-carbaldéhyde (IIc) on obtient le composé
25 du titre.

Dichlorhydrate du composé du titre :

F : 205 °C (décomposition)

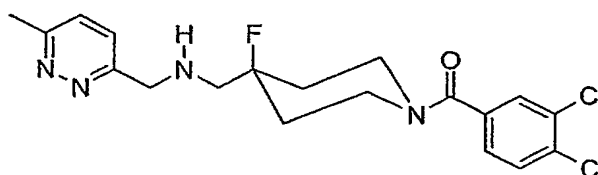
$C_{19}H_{23}Cl_3F_2N_4O$: 467.78

Calculé % : C 48.79; H 4.96; N 11.98

Trouvé % : C 48.60; H 4.92; N 11.88

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.79-2.04 (m, 4H); 2.68 (s, 3H); 3.07-3.51 (m, 3H); 3.35 (d, 2H);
 5 4.26 (s, 1H); 4.53 (s, 2H); 7.43-7.46 (m, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.92 (d, 1H).

Exemple 8 : préparation du (3,4-dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[(6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-8)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-méthyl-pyridazine-3-carbaldéhyde (IIc) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-dichloro-phényl)-méthanone (IIIa-2) on obtient le composé du titre.

Oxalate du composé du titre :

F : 203 °C (décomposition)

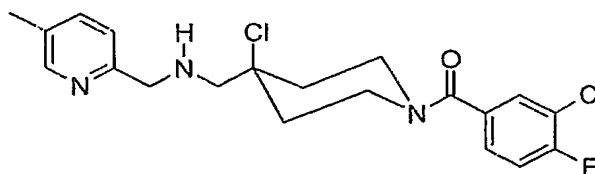
$C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O_5$: 501.35

Calculé % : C 50.31; H 4.62; N 11.18

Trouvé % : C 50.34; H 4.69; N 11.14

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68-1.96 (m, 4H); 2.61 (s, 3H); 2.94 (d, 2H); 3.05-3.57 (m, 3H);
 20 4.19 (s, 2H); 4.28 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.69-7.73 (m, 2H).

Exemple 9 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-chloro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-9)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire

(IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-chloro-pipéridin-1-yl)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIb-1) on obtient le composé du titre.

Dichlorhydrate du composé du titre :

F : 190 °C (décomposition)

5 $C_{20}H_{24}Cl_4FN_3O$: 483.35

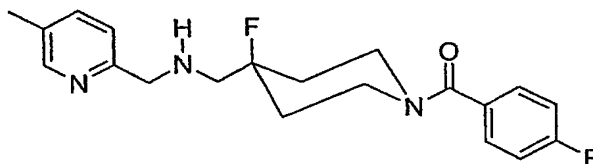
Calculé % : C 49.71; H 5.01; N 8.70

Trouvé % : C 49.62; H 4.99; N 8.72

$^1\text{HRMN}$ (DMSO d_6) δ : 1.85-2.01 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 3.07-3.55 (m, 3H); 4.18 (s, 1H); 4.37 (s, 2H); 7.40-7.54 (m, 3H); 7.67 (d, 1H); 7.74 (d, 1H).

10

Exemple 10 : préparation du (4-Fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-10)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIa-3) on obtient le composé du titre.

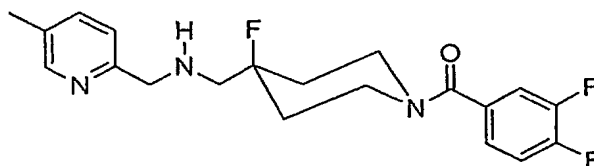
Fumarate du composé du titre :

F : 154-156 °C

20 $C_{24}H_{27}F_2N_3O_5$: 475.49

$^1\text{HRMN}$ (DMSO d_6) δ : 1.66 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.86 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.83 (s, 2H); 4.26 (m, 1H); 6.42 (s, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.48 (dd, 2H); 7.57 (d, 1H); 8.34 (s, 1H).

25 Exemple 11 : préparation du (3,4-Difluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-11)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone (IIIa-4) on obtient le composé du titre.

5 Fumarate du composé du titre :

F : 158 °C

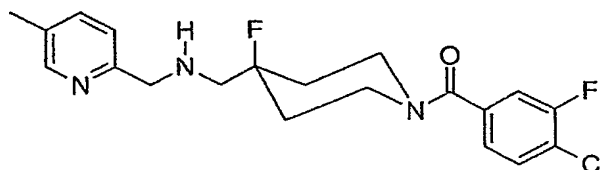
$C_{24}H_{26}F_3N_3O_5$: 493.49

Calculé % : C 58.41; H 5.31; N 8.52

Trouvé % : C 58.45; H 5.35; N 8.41

10 $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64-1.91 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 2.73 (d, 2H); 3.06-3.41 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 6.61 (s, 2H); 7.26-7.31 (m, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.48-7.58 (m, 3H); 8.33 (s, 1H).

Exemple 12 : préparation du (3-Fluoro-4-chloro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-12)



15

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-fluoro-4-chloro-phényl)-méthanone (IIIa-5) on obtient le composé du titre.

20 Fumarate du composé du titre :

F : 150 °C

$C_{24}H_{26}ClF_2N_3O_5$: 509.94

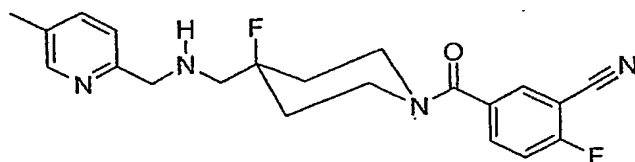
Calculé % : C 56.53; H 5.14; N 8.24

Trouvé % : C 56.58; H 5.24; N 8.19

25 $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64-1.92 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 2.72 (d, 2H); 3.05-3.51 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 4.25 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.26-7.32 (m, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.67 (m, 1H); 8.33 (s, 1H).

30

Exemple 13 : préparation du (3-Cyano-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-13)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1
5 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-cyano-4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIa-6) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 175 °C

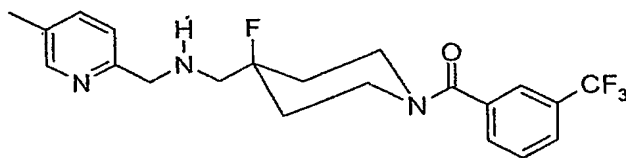
10 $C_{25}H_{26}F_2N_4O_5$: 500.51

Calculé % : C 59.99; H 5.24; N 11.19

Trouvé % : C 59.99; H 5.32; N 10.85

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69-1.81 (m, 4H); 2.29 (s, 3H); 2.83 (d, 2H); 3.28-3.48 (m, 3H);
3.91 (s, 2H); 4.28 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.58-7.63 (m, 2H); 7.82-7.87 (m,
15 1H); 8.04 (m, 1H); 8.36 (s, 1H)..

Exemple 14 : préparation du (3-Trifluorométhyl-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-14)



20 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-méthanone (IIIa-7) on obtient le composé du titre.

Dichlorhydrate du composé du titre :

25 F : 172 °C (sublimation)

$C_{21}H_{25}Cl_2F_4N_3O$: 482.35

Calculé % : C 52.29; H 5.22; N 8.71

Trouvé % : C 52.56; H 5.47; N 8.51

¹HRMN (DMSO-d₆) δ : 1.83-2.08 (m, 4H); 2.37 (s, 3H); 3.08-3.51 (m, 3H); 3.28 (d, 2H); 4.36 (s, 1H); 4.37 (s, 2H); 7.66-7.88 (m, 6H); 8.57 (s, 1H).

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A}

PROTOCOLE

10 L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A} a été déterminée par la mesure du déplacement de la [³H]8-OH-DPAT (TRK 850 ; 160-240 Ci/mmele).

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1991, 343, 106). Pour ces
15 expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Après décongélation du cerveau dans du tampon Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7,4) à 25°C, le cortex cérébral est prélevé et homogénéisé dans 20 volumes de tampon maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39 000 g pendant 10 min, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans
20 les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 min à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans du tampon de réaction froid Tris-HCl (50 mmoles) à 25°C contenant 10 mmoles de pargyline, 4 mmoles de CaCl₂ et 0,10 % d'acide ascorbique. La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est de 10 mg/tube.

25 Les tubes de réaction contiennent 0.10 ml de [³H]8-OH-DPAT (0.20 mmoles en final), 0.10 ml de produit à tester 6-7 concentrations et 0.80 ml de tissu. La liaison non spécifique est définie en utilisant 10 mmoles de sérotonine. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 min puis leur contenu est rapidement filtré sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 fois 5 ml de tampon Tris-HCl à 25°C. La
30 radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard, Warrenville, USA). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs D₂.

PROTOCOLE

L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs dopaminergiques D₂, a été déterminée par la mesure du déplacement du [³H]YM-09151-2 (NET-1004 70-87 Ci/mmmole). L'étude de la liaison au récepteur D₂ est réalisée comme décrit par Niznik (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Methods 1985, 329, 333). Pour ces expérimentations, on utilise le striatum de rat. Après décongélation du cerveau dans du tampon Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7.4) à 25°C, le striatum est prélevé et homogénéisé dans 40 volumes de tampon maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 20 000 g pendant 10 min, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans du tampon de réaction froid Tris-HCl à 25°C contenant 120 mmoles de NaCl et 5 mmoles de KCl. La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est de 2 mg/tube. Les tubes de réaction contiennent 0,20 ml de [³H]YM-09151-2 (0.05 mmoles en final), 0,20 ml de produit à tester 6-7 concentrations et 1,60 ml de tissu. La liaison non spécifique est définie en utilisant 1 mmole de (+)-Butaclamol. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 60 min puis leur contenu est rapidement filtré sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés 2 fois avec 5 ml de tampon Tris-HCl à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Les constantes d'inhibition (K_i) des produits de l'invention sont estimées à partir des expérimentations de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire RADLIG version 4 de EBDA (Equilibrium Binding Data Analysis) (Biosoft, Cambridge, UK, Mc Pherson, 1985). Les constantes de dissociation des ligands radioactifs utilisées dans les calculs sont de 0,31 mmoles pour [³H]8-OH-DPAT et de 0.036 mmoles pour [³H]YM-09151-2. Les valeurs de pK_i (-logK_i) sont données sous forme de moyenne d'au moins 3 expérimentations.

Mesure de l'efficacité des composés de l'invention

30 PROTOCOLE

Les cellules (Gibco Biocult. Laboratory, Paisley UK) sont prélevées dans du tampon phosphate (pH = 7,4) et centrifugées à 48 000g pendant 20 min. Le culot de centrifugation est homogénéisé dans de l'Hepes (20 mmoles, pH = 7.4) contenant de

l'EDTA (10 mmoles) et centrifugé à nouveau à 48 000g pendant 10 min. Le culot de centrifugation est lavé 2 fois dans l'Hepes (10 mmoles, pH = 7.4) contenant de l'EDTA (0,1 mmoles). Le culot est conservé à -80°C par fractions de 600 à 750 µg de protéine. Le culot est dilué 20 fois dans de l'Hepes (20 mmoles) contenant 30 µmoles de GDP, 100 mmoles de NaCl, 3 mmoles de MgCl₂ et 0,2 mmoles d'acide ascorbique. Le milieu d'incubation contient 0,4 ml de préparation membranaire et 0,05 ml du composé à tester. Après 30 min d'incubation à 25°C, 0,05 ml de [³⁵S]GTPγS (500 picomoles), ([³⁵S]GTPγS (1100 Ci/mmmole), Amersham, Les Ulis France), est ajouté et le mélange incubé pendant 30 min. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 ml d'Hepes glacé (20 mmoles) contenant 3 mmoles de MgCl₂ et filtration rapide sur filtres Whatman GF/B. Les tubes sont rincés 3 fois avec 5 ml de tampon Hepes à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). La liaison non spécifique est déterminée en présence de GTPγS froid. La stimulation maximale de la liaison du [³⁵S]GTPγS est définie par la sérotonine (10 µmoles). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Les composés de l'invention ont été comparés à la sérotonine, la buspirone, à la 8-OH-DPAT et au composé I-66 (WO 98/22459).

RESULTATS

Les composés de formule (1) ainsi que leurs sels thérapeutiquement acceptable présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Les résultats des essais sont regroupés dans le tableau suivant :

Composé	5-HT _{1A} pKi	D ₂ pKi	Sélectivité 5-HT _{1A} /D ₂	% stimulation Effet Maximum
5-HT	-	-	-	100
8-OH-DPAT	8.8	6.2	~ 350	41
(+)-8-OH-DPAT	8.7	6.1	~ 350	59
buspirone	7.6	7.4	~ 1	22
I-66	9.1	<5	>1000	75
1-7	8.3	<5	>1000	90
1-9	9.1	<5	>1000	100

Les résultats des essais montrent que les composés de formule (1) possèdent une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} et qu'ils sont sélectifs pour ces récepteurs vis à vis des récepteurs D₂.

La capacité des composés de formule (1) à stimuler la liaison de [³⁵S]GTPγS dans une préparation de membrane cellulaire est, de plus, très supérieure à celles des composés de référence tels que la 8-OH-DPAT, la (+)-8-OH-DPAT et la buspirone. L'efficacité de certains composés de l'invention est aussi significativement supérieure à celle du composé (I-66) qui est l'agoniste le plus efficace décrit dans l'art antérieur. Nous constatons également que l'efficacité de certains composés de l'invention est proche voire indiscernable de celle de la sérotonine (5-HT).

Il ressort donc de cette étude, que les composés de l'invention ont l'avantage de présenter un profil d'agonistes 5-HT_{1A} sélectifs et plus efficaces que les produits antérieurs. A ce titre, les composés de l'invention sont potentiellement utiles dans le traitement des désordres, troubles ou pathologies impliquant des dysfonctionnements sérotoninergiques tels que, par exemple, la dépression, la perception de la douleur et la dépendance à certaines substances.

L'administration des composés de l'invention peut être réalisée par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. A titre d'exemples de formulation non limitatifs, nous donnons ci-après, une préparation des composés de l'invention. Les ingrédients ainsi que d'autres, thérapeutiquement acceptables, peuvent être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention. Les termes 'ingrédient actif' utilisés dans l'exemple de formulation ci-après font références à un composé de formule (1) ou un sel d'addition ou éventuellement un hydrate d'un sel d'addition du composé de formule (1) avec un acide minéral ou un acide organique pharmaceutiquement acceptable.

25

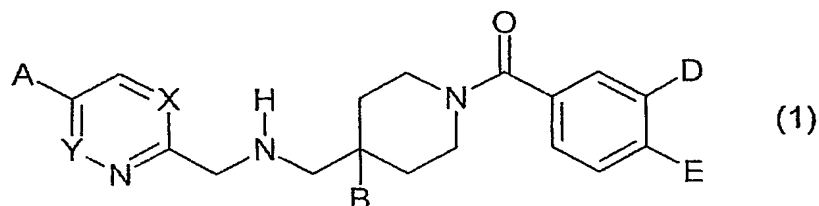
Exemple de composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés contenant chacun 10 mg de l'ingrédient actif :

30	Ingrédient actif	10 g
	Lactose	100 g
	Amidon de blé	10 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (1) :



dans laquelle :

X représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

Y représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

A représente un radical méthyle (CH₃), fluorométhyle (CH₂F), cyano (CN), hydroxyle (OH), méthoxyle (OCH₃), un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors B représente nécessairement un atome de chlore ;

B représente un atome de chlore ou un atome de fluor ;

D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano (C≡N) ou un groupe trifluorométhyle (CF₃) ;

E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères.

2. Composés de formule générale (1) selon la revendication 1, dans laquelle :

B et E représentent chacun un atome de fluor, et

D représente un atome de chlore.

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-hydroxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;

- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-cyano-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-chloro-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- 5 (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-fluorométhyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (3,4-Dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- 10 (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (3,4-dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- 15 (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-chloro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (4-Fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-
1-yl)-méthanone ;
- (3,4-Difluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- 20 (3-Fluoro-4-chloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- (3-Cyano-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;
- 25 (3-Trifluorométhyl-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères.

30

4. Composés selon l'une des revendication 1 à 3 à titre de médicaments.

5. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 3 associé à un support pharmaceutique inerte ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables et éventuellement à un autre médicament.

5

6. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la maladie de la dépression.

10 7. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la douleur.

8. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la dépendance à certaines substances.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

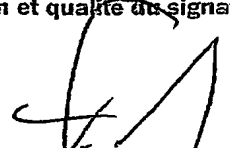
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		239915 FA 620 7470
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-[4-HALOGENO-4-[(HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL]-METHANONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENTS.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	VACHER Bernard
	Code postal et ville	5, rue des Cigales
Société d'appartenance (facultatif)		81100 CASTRES FR
2 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	BONNAUD Bernard
	Code postal et ville	75 route de Pioch
Société d'appartenance (facultatif)		81090 LAGARRIGUE FR
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	MAUREL Jean-Louis
	Code postal et ville	5 avenue de la Bourdairie
Société d'appartenance (facultatif)		81100 CASTRES FR
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
 92-1001		

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CR 113 W / 276201

Vos références pour ce dossier (facultatif)		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0207170
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-{4-HALOGENO-4-[HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL}-METHANONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENTS.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	COLPAERT Francis
	Code postal et ville	Domaine de Mirabel
Société d'appartenance (facultatif)		81700 PUYLAURENS FR
2 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
92-1001		